

SUCCESS TEAM

FOR PHARMACY STUDENTS



WE LEAD YOU TO SUCCESS

f Suc Cess

01094068018

مكتبة برنت هيد | Print Head

الفرقة الاولى

صيدلانيات

4.5 جـ

محاضرة ١

د/ ناجية

هنبدأ النهارده ان شاء الله عنوان جديد مع دكتورة ناجية وهو الـ

Solution and solubility

فى الجزء دا هنتكلم شوية عن المحاليل وازاى بتتكون وای العوامل اللى بتأثر عليها وای انواع المحاليل دى وازاى هستفيد من دراسة المحاليل دى فى المجال الصيدلى بتاعى .. تعالى نبداً الاول بشوية تعريفات كدا ..

☀ Definitions:

TRUE SOLUTION	<ul style="list-style-type: none"> It is a mixture of two or more components that form a homogenous molecular dispersion. The components are referred to the solute & the solvent <p>المحلول هو خليط من مادتين او اكثر عشان يكونلى طبقة او Phase ممتزجة او homogenous ، المحلول دا بيتكون من 2 components ، هما المذاب والمذيب ، تعالى نشوف تعريفهم !</p>
SOLUTE	<ul style="list-style-type: none"> It is the dissolved agent (less abundant part of the solution). <p>دا الجزء المذاب او اللى حصله Dissolution فى المذيب وبيكون كميته اقل من المذيب زى كانك مثلاً بتعمل محلول سكر وماء ، السكر هنا هو المذاب ولكن المذيب هو الماء .</p>
SOLVENT	<ul style="list-style-type: none"> It is the component in which the solute is dissolved (more abundant part of the solution). <p>دا بقى المذيب او الماء على حسب المثال اللى فات وبيكون كميته دايماً اكبر من كمية المذاب</p>
SATURATED SOLUTION	<ul style="list-style-type: none"> It is one in which equilibrium is established between dissolved and un- dissolved solute at a definite temperature. <p>المحلول المشبع ودا عبارته عن محلول بيحصل فيه اتزان بين كمية المذاب وكمية المذيب بمعنى ان المحلول فيه اكبر كمية يمكن اذابتها من المذاب اللى معايا وای كمية هتخطها زيادة من المذاب ، هيبدأ يترسب بمعنى ان النقطة اللى هيبدأ يترسب عندها الـ Solute قمش هيديوب ، دا معناه انى وصلت لمرحلة التشبع بس بشرط انها تكون عند درجة حرارة محددة</p>
UNSATURATED SOLUTION	<ul style="list-style-type: none"> It is a solution that contains the dissolved solute in a concentration below that necessary for complete saturation at a definite temperature <p>دا بقى محلول لسه مش وصل لمرحلة التشبع يعنى تركيز المذاب فيه اقل من التركيز اللى المفروض هيبدأ يحصل عنده الترسيب وعدم الذوبانية واحياناً بيسموه Sub saturated solution كلمة Sub يعنى تحت او اقل</p>



SUPER SATURATED SOLUTION

- It is a solution contains more of the dissolved solute than it would normally contain in a saturated state at a **definite temperature**.

دا بقى السوبر ودا بيكون فيه كمية مذاب اكثر من اللي المفروض ان المذيب يدوبها يعنى لو المفروض ان حالة الـ Saturation بتاعته بتحصل عند ١٠ جرام من المذاب ، لا المحلول دا بقى ممكن يدوب كمية زيادة بعد الـ ١٠ جرام دول زى ١٣ جرام مثلا بس دا غالبا بيحصل فى حالات معينة زى زيادة درجة الحرارة او الضغط لكنه مش بيقى موجود فى الحالة العادية وتعالى نشوف مثال ..

- Some salts (e.g. Sodium thiosulfate) can be dissolved in large amounts at an elevated temperature and, upon cooling fail to crystallize from the solution.
- These supersaturated if disturbed in anyway (as cooling) , the excess solute will precipitate out of solution and a saturated solution will result

بعض المحاليل زى محاليل الـ Na thiosulfate دا ممكن تدوب كميات كبيرة اكبر من قدرتها بس فى حالة زيادة او رفع درجة الحرارة او التسخين ، لكن بعد كدا لو درجة الحرارة دة قلت او حصل تبريد ، الكمية الـ Extra دا هترجع تترسب تانى ومش هتدوب وهيتحول من Super saturated لـ Saturated بس

SOLUBILITY

In Quantitative way

It is the concentration of the solute in a saturated solution at certain temp.

In Qualitative way

It is the spontaneous interaction of two or more substances (solute and solvent) to form a homogenous molecular dispersion.

الذوبانية ليها تعريفين ، احدهما كمي Quantitative والاخر كيفي Qualitative الكمي ودا هيهتم اكثر بالكمية بتاعه المذاب والمذيب وكل واحد فيهم قد اى او اى تركيز المذاب فى المذيب ، لكن الكيفي دا مجرد انه هيوصف يعنى اى solution بس انه خليط من مذاب ومذيب ، بمعنى انه مش يهيمه اوى التركيزات والنسب بين الاثنين

SOLUBILITY EXPRESSIONS:

A) The solubility of a drug can be expressed in the term of:

Molarity	no of moles (or gram molecular weight) of solute dissolved in 1 lit of solution	الـ Molarity ودى بتمثل عدد المولات بتاع المذاب الموجوده فى ١ لتر من المذيب يعنى وحدة القياس هنا هتبقى Mole/Liter
Normality	it is measure of concentration equal to gram equivalent weight per lit of solution	الـ Normality دى عبارته عن كمية المذيب بس بوحدة اسمها الـ Gram equivalent ودى عبارته عن عدد الجرعات من المادة بتاعته المكافئة لواحد جرام من الهيدروجين ودى بنحسبها عن طريق قسمة الـ Molecular weight بتاع المادة على الـ Valence او التكافؤ بتاعها



Molality	no of moles of solute dissolved in 1000 gram of solvent	الـ Molality مختلفه عن الـ Molarity ، الـ Molality دى عدد المولات من المذاب الذائبة فى ١٠٠٠ جرام (كيلو جرام) من المذيب
Mole fraction	it is unit of conc. Define to be equal to no of moles of a component divided by total no of moles of solution	كلمة Fraction عموما تعنى نسبة ، نسبة الجزء على الكل ، فلما اقول Mole fraction معناها عدد الـ Moles بتاعه المذاب مقسومة على عدد المولات الكلية للمذاب والمذيب
% w/w	no of grams of solute dissolved in 100 grams of solution	W/W معناها weight per weight ودا معناها عدد الجرامات من المذاب الموجودة فى ١٠٠ جرام من المحلول ، هنا الاتنين بالجرامات.
% w/v	no of grams of solute dissolved in 100 ml of solution	هنا weight per volume و معناها عدد جرامات المذاب الذائبة فى ١٠٠ مللى من المحلول
% v/v	no of ml of solute dissolved in 100 ml of solution	هنا volume per volume و معناها عدد المللى لترات من المذاب الذائبة فى ١٠٠ مللى من المحلول

B) The USP lists the solubility of drugs as the number of ml of solvent in which 1g of solute will dissolve. E.g. 1g of boric acid dissolves in 18 mL of water, and in 4 mL of glycerin.

الـ united states pharmacopeia قالك احنا هنعرف الذوبانية بشكل مختلف على اساس انها تكون عدد الـ ml من المذاب اللى هكون محتاجها عشان ادوب ١ جرام من المادة او الدوا بتاعى ومثال على كدا الـ Boric acid دا محتاج ١٨ مللى عشان ادوب ١ جرام منه .. ومحتاج ٤ مللى من الجلسرين ..

C) Substances whose solubility values are unknown are described by the following:

Descriptive Terms	Relative Quantities of Solvent to Dissolve 1 Part of Solute
Very soluble	Less than 1 part
Freely soluble	From 1 to 10 parts
soluble	From 1 to 30 parts
Sparingly soluble	From 30 to 100 parts
Slightly soluble	From 100 to 1,000 parts
Very Slightly soluble	From 1,000 to 10,000 parts
Practically insoluble	More than 10,000 parts

فيه بعض المواد ببقى صعب انى احسب ذوبانيتها بشكل دقيق ، فبتتغاضي وبنعبر عنها بشوية تعبيرات كدا ،
التعبيرات دى على اساس كام جزئ من المذيب محتاجه عشان ادوب جزئ واحد من المذاب

ملحوظة:

الجدول بتاع التعريفات بتاع الـ Molarity والـ Normality والكلام دا مش عليك التعريفات بتاعتهم ، بس الدوك
قالتهم شفويا كدا فقلت اكتبهم لك اذ ربما الدوك تسال فيهم لكن هما مش فى الكتاب ومش فى الداتا ..
طب ازاي احدد الـ Solubility بتاعه الدوا بتاعى ؟؟



☀ Determination of solubility:

1. Preparing a saturated solution of the substance in a given solvent at a particular temp.
2. A sample of saturated solution is taken by separating the solution from the undissolved solid by filtration.
3. Analysis of the saturated solution using a suitable method.

اول خطوة هحضر محلول مشبع من المادة بتاعتي اللي عايز اعين ذوبانيتها عند درجة حرارة معينة ، بعمل الـ Saturated solution دا عن طريق اني بحط كمية كبيرة او Excess من الـ Powder بتاعى فى الـ Solvent وافضل اقلب لمدة ساعات لحد مايحصل الاتزان بين الكمية المذابة والكمية اللي مش مذابة ، وبالتالي لازم احافظ على درجة الحرارة اللي شغال عندها ثابتة طول العملية دى وبثبتها عن طريق اني احد الوعاء اللي بدوب فيه دا جوا water bath بيغلى طول المدة بتاعه الذوبانية دى ..

تاني خطوة هأخذ عينة من الـ Solution اللي اتكون دا عن طريق اني افصله عن اى دوا مش دايب عن طريق الفلتره عشان ميحصلش اى تداخل فى النتائج بتاعتي وانا بقيس ..

تالت خطوة اني اخذ العينة دى واحدها فى الجهاز الكيمياءى اللي هقيس بيه وليكن مثلا Colorimetric determination وهتاخدوا الكلام دا فى التحليلية .

- To obtain saturated solution at a desired temperature, an **excess of powdered material is added to solvent and stirred** for several hours until equilibrium has been achieved.
- The temperature of the system is kept constant throughout by **immersing the vessel in a constant temperature bath**.

☀ Solute-Solvent interactions:

- Solubility depends on chemical, electrical & structural effects that lead to **mutual** interactions between the solute and the solvent.
- solubility of a solute in a solvent may be predicted by solute -solute, solvent-solvent, and solute-solvent interaction.
- **When the adhesive (solute-solvent molecules) forces are more than the cohesive forces, (solute-solute or solvent-solvent),** the solubility of a solute in solvent or the miscibility of a liquid in some other liquid is generally enhanced.
- selection of the most suitable solvent is based on the principle of “**like dissolves like**” as **a solute dissolve best in a solvent** with similar chemical properties.
- **Polar solutes dissolve in polar solvents.** E.g salts & sugar dissolve in water.
- **Non polar solutes dissolve in non polar solvents.** Eg. naphtalene dissolves in benzene.

اول حاجة لازم تعرفها ان الذوبانية دايما بتعتمد على درجة التفاعل بين جزئ المذيب والمذاب وعلى الاساس دا لو عرفت درجة التفاعل بين الاثنين ، من خلالها هقدر اتنبأ بالذوبانية بتاعة المادة بتاعتي هلى كويسة والا ضعيفه وهل بيدوب فى Polar والا non polar .



لما يكون الـ adhesion force اللى بين الـ solute والـ solvent اعلى من الـ Cohesion force بين جزيئات الـ Solute – solute او الـ Solvent – solvent ، بيكون الذوبانية بتاعه الدوا عالية ، نفس فكرة الـ Spreading اللى اخدناه فى الـ Surface tension لو تفكر ..
فيه قاعدة عامة كذا لازم تعرفها اسمها **Like dissolves like** ومعناها ان كل مادة بتدوب فى المادة اللى زيها بمعنى اخر ان المادة الـ Polar هتدوب فى مذيب polar زيها والـ non polar هتدوب ايضا فى Non polar solvent وعندك الامثلة ..

- If the **solvent is A** & the **solute is B**, and the forces of attraction are represented by **A-A, B-B and A-B**.
- If **A-A > A-B** → The solvent molecules will be attracted to each other & the solute will be excluded → Example: Benzene & water, where benzene molecules are unable to penetrate the closely bound water aggregates.
- If **B-B > A-A** → The solvent will not be able to break the binding forces between solute molecules. → Example: NaCl in benzene, where the NaCl crystal is held by strong electrovalent forces which cannot be broken by benzene.
- If **A-B > A-A** or **B-B**, or the three forces are equal → the solute will disperse & form a solution → Example: NaCl in water.

لنفترض انى هرمز للـ Solvent بالرمز A والـ Solute بالرمز B فعندى شوية احتمالات كدا :

1. **$AA > A-B$** يعنى التجاذب بين جزيئات المذيب وبعضها اقوى من التجاذب بين المذيب والمذاب ، فى الحالة دى هتلاقى ان جزيئات المذاب خرجت واتجمعت كدا مع بعض ومش دابت فى الماية زى البنزين والماية كدا .
2. **$B-B > A-A$** يعنى التجاذب بين جزيئات المذاب وبعضها اقوى من التجاذب بين جزيئات المذيب وبعضها لدرجة ان صعب على المذيب انه يكسر الروابط القوية بين جزيئات المذاب وبالتالي مش هيصحل Solubility للمذاب.
3. **الحالة الثالثة** ان يكون **$A-B > A-A$ or $B-B$** يعنى الترابط بين المذيب والمذاب اعلى من الـ Cohesion force او بتساويها وبالتالي هنا هيصحل solubility للمذاب فى المذيب

☀ CLASSIFICATION OF SOLVENTS:

A. Polar solvent:

- Polar solvents (water, glycols, methyl & ethyl alcohol), dissolve ionic solutes & other polar substances.
- Straight chain monohydroxy alcohols, aldehydes & ketones with **$> 5 C$ are slightly soluble in water.**
- **Branching of the carbon chain in aliphatic alcohols increases water solubility** → Example: Tertiary butyl alcohol > soluble than n-butyl alcohol (**↑ branching** → **↓ non-polarity**)
- Polyhydroxy compounds as glycerin, tartaric acid and PEG are water soluble.



- **Hydrogen bond formation:** Water dissolves phenols, alcohols and other oxygen & nitrogen containing compounds that can form hydrogen bonds with water.
- **Solvation through dipole interaction:** Polar solvents are capable of solvating molecules & ions through dipole interaction forces
- **The solute must be polar to** compete for the bonds of the already associated solvent molecules as solvation of NaCl in water.

المذيب القطبي ودا زى ماقلنا من شوية هيبقى له القدرة انه يدوب فقط الـ Polar solutes .
 بيعتمد ذوبانية المادة فى المذيب القطبي على شوية عوامل :

1. الـ Structure بتاع المادة اللي هتدوب زى على سبيل المثال قالك الكحولات اللي عدد كبروناتها اقل من 5 دى بتدوب كويس فى الماية لكن اللي اكبر من 5 دى مش بتدوب كويس ، طب ليه ؟ لان الـ Carbon chain دى بتكون lipophilic او Non polar فكل اما ازود الكربونات كل اما اقل الذوبانية .
2. كمان الـ Branching بتاع المادة بتاعى لان الـ Branching بيساعد على تكوين hydrogen bonds و ion forces بشكل اكبر من الـ Straight chain وعلى سبيل المثال الـ iso butyl alcohol ودا مركب branched هتلاقى ليه solubility اكبر من الـ Normal butyl alcohol واللى بيبكون non branched
3. قلنا قبل كذا ان زيادة الـ Hydrogen bone بيؤدى الى زيادة الـ Solubility
4. ممكن كمان الـ Polar solvent تعمل حاجة اسمها Solvation للجزيئات بتاعى من خلال الـ dipole interaction forces وهنعرف يعنى اى Solvation قدام ..

B. Non-Polar solvents:

- Non-polar solvents are unable to reduce the attraction between the ions due to their low dielectric constants.
- They are unable to form hydrogen bonds with non-electrolytes.
- Non-polar solvents can dissolve non-polar solute with similar internal pressure through weak van der Waals London type forces
- Example: solutions of oils & fats in carbon tetrachloride or benzene.

المذيب غير القطبي ودا له القدرة فقط على اذابه الـ non polar solutes لانه مش بيقدر يكون hydrogen bonds مع الـ polar solutes وكمش بتعرف تدوب المركبات المتأينة زى الالكتروليت لانها مش بتقدر تكسر الروابط بين جزيئاتها لان الـ $B-B > A-A$ زى ماخذنا فى القاعدة العامة فوق

C. Semi polar solvent:

- such as ketones can induce a certain degree of polarity in non-polar solvent molecules
- They can act as intermediate solvents to bring about miscibility of polar & non-polar liquids. (↑ miscibility of solvents)

Examples: الامثلة امتحان

1. acetone increases solubility of ether in water.
2. Propylene glycol has been shown to increase the solubility of water and peppermint oil and of the water and benzyl benzoate.



دا بقى حالة وسط بين الاتنين ودا بستخدمه كـ Cosolvent يعنى مذيب مساعد بمعنى ان لما يكون عندى مثلا مذيب Non polar ومذاب polar فالطبيعى انه مش هيدوب لكن لو حطيت Co solvent زى الاسيتون ساعتها هيحصل solubility ..

المثال الاول الـ Ether دا مش بيدوب نهائى فى الماية ، لكن لما احط عليهم Acetone هتبدأ الـ Solubility تزيد **والمثال الثانى مهم جدا جدا وهو الـ Propylene glycol** بستخدمه عشان ازود الذوبانية بتاعه زيت النعناع فى الماية والتجربة دى اخدتوها التيرم الاول فى العملى ..

طب اى اشكال الـ Solutions اللي ممكن تشوفها فى الحياة العامة ؟

☀ Solutions of pharmaceutical importance include:

1. gases in liquids
2. liquids in liquids
3. solids in liquids
4. solid in solid

تعالى ناخد كل نوع بالتفصيل ..

Solubility of Gases in Liquids

Examples: مهمة

- **Effervescent** preparations containing CO₂ maintained in solution under pressure.
- **Ammonia waters hydrochloric acid** (hydrogen chloride gas in water)
- **Aerosols** containing nitrogen or carbon dioxide as propellant.

اول مثال وهو العبوات او المستحضرات اللي بتفور بسبب ان فيها Carbon dioxide وبتطون تحت ضغط على جدا زى علب البيبسى والشويبيس كدا وبيكون الغاز اللي هو الـ CO₂ او الصودا دايبية فى الماية وبمجرد ماتفتحها الضغط بيقل وبتخرج لبرا وهنشوف الكلام دا دلوقتى

تانى مثال هو الـ HCL gas لما احطه فى الماية

تالت مثال هو البخاخات او اللي اسمها Aerosols اللي بيستخدمها مرضى الازمة وضيق التنفس ، بيكون فيها غاز بيستخدم كـ Propellant يعنى بيدفع الدوا بتاعى لبرا خارج الوعاء بتاع الـ Aerosol وهتاخد الكلام دا فى سنة تالته تيرم تانى باذن الله ..

☀ Factors affecting solubility of gas in liquid:

The solubility of gas in liquids depend on:

1. Pressure
2. Temperature
3. Presence of salt
4. Chemical reaction

تعالى ناخداهم بالتفصيل ..

A. Effect of pressure:

- **Henry's law** gives the relationship between gas pressure and gas solubility.
- **Henry's law** generally applied to gases that are only slightly soluble in solvent and that do not react in any way with the solvent.

Henry's law

- In a dilute solution, the mass of a gas dissolved in a given volume of liquid at a constant temperature is directly proportional to the partial pressure of the gas

$$C = \sigma P$$

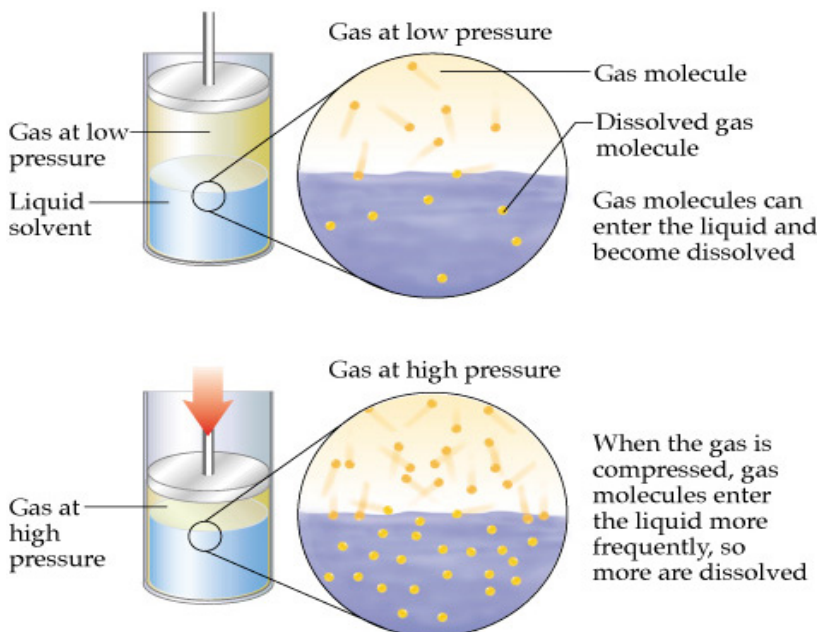
- **C** is concentration of dissolved gas
- **P** is the partial pressure of the gas above the solution at Equilibrium.
- **σ** is the proportionality constant

Caution: تحذير

- When the pressure above the solution is **released (decreases)**, the **solubility of the gas decreases**, and the gas may escape from the container with violence.
- This phenomenon occurs in effervescent solutions **when the stopper of the container is removed**.

اول تاثير عندى وهو الضغط ، يستخدم قانون عمله عالم اسمه Henry واللى عمل بيه علاقة بين الضغط والذوبانية بتاعه الغاز واللى بتنص على ان بزيادة الضغط على الغاز بتزيد ذوبانيته يعنى العلاقة طردية وعند القانون بتاعه اهه ..

فيه تحذير لازم تاخذ بالك منه كصيدلى ان لو فيه مستحضر زى الـ Aerosol فيه مادة Effervescent ، لما بشيل



الغطاء بتاعها ، الضغط اللى كان على الغاز بيقل ودا بيدى مساحة وحرية حركة للغاز انه يخرج وبيخرج بشطل عنيف ممكن يسببك مشكلة فلازم تبقى واخد بالك وتنبيه المريض لدا .. زى البيبسى كدا

خد بالك ان قانون Henry دا يستخدمه فقط مع الغازات اللى مش بتدوب كويس فى الـ liquid لان لو الغاز بيدوب كويس فى الـ Liquid هيبقى تأثير الـ Pressure مش واضح لانه كدا كدا دايب كويس ومش محتاج Pressure لكن الفرق الملحوظ فى الذوبانية بيظهر اكثر فى الغازات اللى مش بتدوب .. (مهمة)



B. Effect of Temperature:

- As the temperature increases the solubility of gases decreases, owing to the great tendency of the gas to expand compared to the solvent.

Pharmaceutical application:

- The pharmacist should be cautious in opening containers of gaseous solutions in warm climates.
- A container filled with a gaseous solution or a liquid with high vapor pressure, such as ethyl nitrite, should be immersed in ice or cold water, before opening the container, to reduce the temperature and pressure of the gas. مهمة جدا

لتأثير درجة الحرارة على الـ Solubility بتأثيره الـ Gases علاقة عكسية بحيث لما يزيد الـ Temperature بتقل الـ Solubility لان الغاز بيكتسب طاقة ولما الغاز المضغوط دا يكتسب طاقة هيبدا يحاول انه يتحرر من الـ Solvent اللي دايب فيه دا ويبدأ يحصله Escape ويمكن يعمل انفجار والوعاء بيتفتح عشان كدا لازم تاخذ بالك وانت في منطقة درجة حرارتها مرتفعة انك متفتحش علبة البيبسي الا لما تحطها الاولى في ثلج عشان تمتص طاقتها عشان مش يحصل انفجار وهي بتتفتح ، جرب كدا تفتح علبة بيبيسي مش ساقعه ! هتلاقيها بتطلع صودا كتير اوى بشكل عنيف

C. Effect of electrolyte (Salting out):

- Adding electrolytes (NaCl) & sometimes non-electrolytes (sucrose) to gaseous solutions (e.g. carbonated solutions) **induces liberation of gases from the solutions.** **This is referred to as salting out. Why?**
- This is due to the more affinity of the salt ions or the highly polar electrolyte for the water molecules and reduction of the aqueous environment adjacent to the gas molecules.

لو ضفت الكتروليت او مادة متاينة زي ملح الطعام لمحلول gas in solid دا هيؤدي لحدوث خروج للغاز او مايسمي بـ Salting out ودا معناه اني لما احط Salt على محلول معين ، الـ Salt دا يمسك مادة من المواد اللي عندي ويحل محلها ويخرجها من المحلول ويقولها طريق السلامة انتي (بصوت جابر الشرقاوي) XD

دا بيحصل بسبب ان المادة اللي انا ضفتها دي بتحب المادة جدا وهتروح تمسك في الماية وتدوب فيها ودا هيققل قدرة الماية على اذابة الغاز وساعتها الغاز مش هيبقى قدامه الا انه يخرج ويسيب الملح مع الماية .. دا بنسميه Salting out

D. Effect of chemical reaction:

- Chemical reaction increases the solubility of the gas in the solvent.

Example:

- hydrogen chloride gas reacts with water by hydrogen bonding when dissolved in water. This is increasing the solubility of hydrogen chloride gas in water.



- Gases such as **Hydrogen chloride, ammonia and carbon dioxide** show deviation from Henry's law as a result of chemical reaction between the gas and solvent.
- Usually, with an increase in the solubility, accordingly, **hydrogen chloride** is about 10.000 times more soluble in water than **oxygen** امتحان

التفاعل الكيميائي يزود من الذوبانية بتاعه الغاز في الماية وعند مثال على التفاعل الكيميائي هو تكوين الروابط الهيدروجينية بين جزيئات الـ HCL والـ Water واللى بيادى لزيادة الذوبانية بتاعه الـ HCL فيه بعض الغازات زي الامونيا وثانى اكسيد الكربون والـ HCL بينحفوا شوية في تطبيق قاعدة Henry بسبب وجود تفاعل كيميائي ولو لاحظت هتلاقيهم كلهم ليهم القدرة على تكوين Hydrogen bond بين جزيئاتهم وبين جزيئات الماية بتؤدى الى زيادة الـ Solubility .

طب ازاى الغازات دا انحرفت عن قانون Henry ؟ لان احنا لسه قايلين ان هنرى مش بطبقه الا لو الغاز الذوبانيه بتاعته قليلة في الـ Solvent لكن هنا بيكون الذوبانيه عاليه بسبب التفاعل الكيميائي ومع ذلك بطبق قانون هنرى ..

Solubility of liquids in liquids

Examples: مهمة

- alcohol & water to form hydro alcoholic solutions,
- volatile oils & water to form aromatic waters, such as chloroform water and peppermint water,
- volatile oils & alcohols to form spirits and elixir
- Medicated oils which contain two or more miscible liquid

N.B:

- Formation of a liquid-liquid solution **requires that the attractive force present between the molecules of the two pure liquids is overcome.**
- The term miscibility refers to the mutual solubility of the components in liquid-liquid systems

Liquid-liquid systems may be divided into 2 categories:

- Systems showing complete miscibility such as alcohol & water, glycerin & alcohol, benzene & carbon tetrachloride.
 - Systems showing Partial miscibility such as phenol and water; two liquid layers are formed each containing some of the other liquid in the dissolved state.
- Complete miscibility occurs when:** The adhesive forces between different molecules $(A-B) > \text{cohesive forces between like molecules } (A-A \text{ or } B-B)$.
 - Partial miscibility results when:** Cohesive forces of the constituents of a mixture are quite different, e.g. water (A) and hexane (B). $A-A > B-B$.



من اول المحاضرة واحنا بنقول Solubility لمن ظهر هنا Term او مصطلح جديد اسمه Miscibility او الامتزاج ودا بنستخدمه بدل Solubility فى حالة السوائل اللى بتدوب فى بعض ، بقول السائلين دول Miscible لكن دول مش Miscible ..
 عشان اخلى الـ Liquids تبقى Miscible فى بعض لازم تكون قوى الترابط بين الجزيئات بتاعة كل سائل على حدى اضعف من قوى الترابط بين السائلين
 محلول اللى فيه سائلين فيه منه نوعين ..

1. النوع الاول ودا Complete miscibility ودا بيحصل لما قوى الترابط بين A-B تبقى اكبر من A-A واكبر من B-B وطبعاً عارفين ان A دا الـ Solvent و B دا الـ Solute
2. النوع التانى ودا Partial miscibility ودا بيكون فيها قيمة قوى الترابط بين A-A اكبر من B-B يعنى ممتزجين بس بيميلوا انهم يمسكوا فى الجزيئات اللى زيهم شوية بسبب ان A-A مش بتساوى B-B

Solubility of Solids in Solids

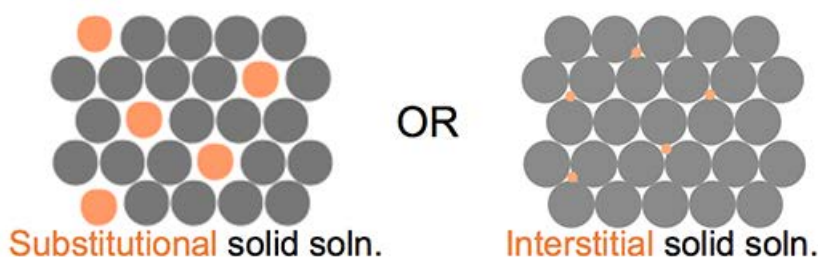
- If two solids are either **melted together** and then cooled or **dissolved in a suitable solvent**, which is then removed by evaporation, the solid that is redeposited from the melt or the solution will either be a **one-phase solid solution** or a **two-phase eutectic mixture**.

Complete miscibility of 2 solids achieved if:

- a. the molecular size of the solute is the same as that of the solvent, so that a molecule of the solute can be substituted for one of the solvent in its crystal lattice structure
- b. the solute molecules are much smaller than the solvent molecules, so that the solute can be accommodated in the spaces of the solvent lattice structure

solubility of solids in solids دى غريبة عليك صح ؟ لا غريبة ولا حاجة ، فاكرو السبائك؟ السبائك زى سبيكة الحديد والنيكل وكل انواع السبائك عبارته عن Solution من 2 solids ..
 السبائك دى بتتكون عن طريق انى اجيب الـ solids واسيحه فى بعض كدا واقلبهم كويس واخليهم يمتزجوا ببعض كانى بجيب سمنا مثلاً وزبدة واسيحه مع بعض واقلبهم كويس ..
 او عن طريق انى ادوبهم الاثنين فى Solvent يكونوا الاثنين بيدوبوا فيه بشكل كويس وبعد مايدوبوا خالص هبدأ ابخر الـ Solvent بحيث يتقى عندى الـ 2 solids بس
 السبائك دى لو امتزجت كويس وبقي الاثنين Homogenous وكونوا One phase ساعتها هسميهم Solution لكن لو مش امتزجوا كويس وكونوا 2 phases هسميهم Eutectic mixture .
 لازم عشان الـ 2 solids دوا يمتزجوا كويس ببعض لازم يتوفر شرط من اثنين ..
 1. الاول ان حجم جزيئات الـ Solid اللى هيتمثل الـ Solute يكون مساوى لحجم الـ Solid التانى اللى هيتمثل الـ Solvent وساعتها هتبدأ جزيئات الـ Solute والـ Solvent يتبدلوا مع بعض بحيث ان الـ Solvent يخرج منه جزء ويدخل مكانه جزء اخر فى الـ Crystals بتاعتها يعنى يحصل Substitution
 2. التانى ان حجم جزيئات الـ Solute يبقى اقل من الـ Solvent وساعتها الـ Solute هيدخل فى الفراغات اللى بين الجزيئات المكونة للـ Crystal lattice واللى بسميها Interstitial

- These two types of solvent mechanism are referred to as **substitution** and **interstitial** effects, respectively.
- Solutions of solids in solids as when the solvent is a **polymeric material** with large spaces between its intertwined **ملتفة** molecules that can accommodate the solute molecules.
- Solid solutions provide a means of dispersing a **relatively water-insoluble** drug in a very fine form.
- **When the carrier solid is dissolved away, the molecules of insoluble drug may dissolve more rapidly than a conventional powder because the contact area between drug**
- The rate of dissolution and, consequently, the bioavailability of poorly soluble drugs may therefore be improved by the use of solid solutions.



عندى مثال على الـ Solid in solid solution وهو ان فيه بعض المستحضرات الصيدلانية يكون فيها الـ Solvent عبارة عن Polymeric material المسافات بين جزيئاتها واسعة وكبيرة لدرجة انها بتحتوى الجزيئات بتاع الـ Solute بداخلها

طب اى اهمية الـ Solid – solid solution دا ؟ قالك دا مناسب لبعض الادوية اللى بتكون Water insoluble فبتكون مناسبة انها تتعمل فى شكل Solid solution لما الـ Carrier او الـ Solvent يدوب ، بتبدأ الدوا بتاعى يدوب وبيكون الذوبانية بتاعته هنا احسن من لما احطه فى شكل Powder كدا من غير Solid solution لان بيكون الـ Surface area المعرضة للـ Dissolution بواسطة الماية هنا اكبر وبالتالي الاتاحة الحيوية وامتصاص الدوا هيزيدوا بسبب ان الـ Solubility زادت .

Solubility of solid in liquid

- Solutions of solids in liquids are **the most common type** encountered in pharmaceutical practice.
- Knowledge of the factors affecting the solubility and their practical application is an important aspect of the pharmacist's expertise.

☀ **Factors affecting solubility of solid in liquid:**

1. Molecular structure of solute
2. Nature of solvent
3. Crystal character



4. Particle size of the solid
5. pH
6. Common ion effect
7. Effect of indifferent electrolytes on the solubility product
8. Effect of non-electrolytes on the solubility of electrolytes
9. Effect of electrolytes on the solubility of non-electrolytes
10. Temperature

هناخذ كل واحد بالتفصيل الممل ..

1. Temperature:

Endothermic dissolution:

- Most solids dissolve with absorption of heat (ΔH is positive) and the dissolution process is an endothermic process.
- The solubility of endothermic dissolution is increased by increasing the temperature.

Exothermic dissolution:

- In case of the less commonly occurring system that exhibit exothermic dissolution
- The solubility of exothermic dissolution is decreased by increasing the temperature.

فى حالة التفاعلات الطاردة للحرارة التفاعل بينتج عنه حرارة بمعنى اصح وهو مش محتاج حرارة ولو زودت درجة حرارته هيوذى الى نقص الـ Dissolution بسبب انه هيلاقى صعوبة اكبر فى طرد الحرارة خصوصا بعد الحرارة الزيادة والكلام دا اخدناه ايام قاعده لوشاتيليه ان لو زودت الحرارة على تفاعل طارد للحرارة التفاعل هيسير فى الاتجاه العكسى اللى هو هنا عدم الذوبانية ..

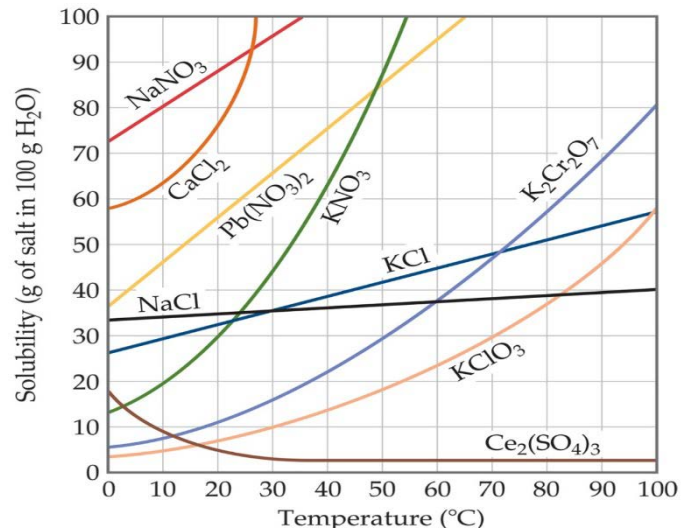
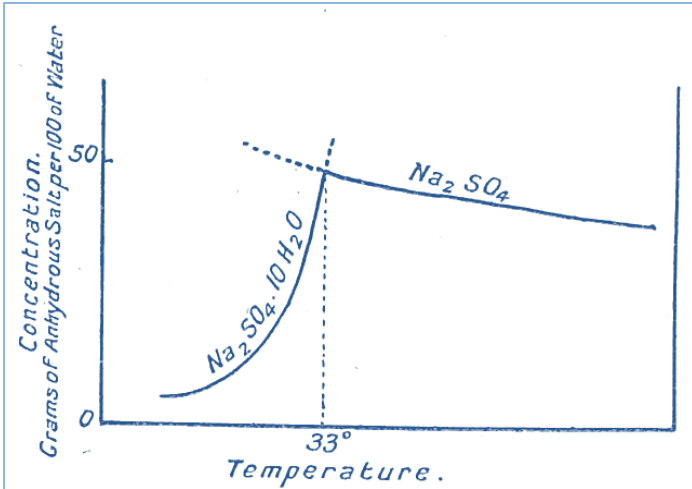
لكن فى التفاعلات الماصة للحرارة بيبكون التفاعل محتاج حرارة وبالتالى لما تديله حرارة كدا انت بتديله عامل حفاز للتفاعل اللى هو الحرارة وبالتالى هنا الذوبانية هتزيد بزيادة الحرارة ..

- plot of the solubility curves vs temperature, which is referred to as **solubility curves**, are often used to describe the effect of temperature on a given system
- Most of the curves are **continuous**. **Abrupt changes in slope may be observed** with some systems if a **change in the nature of the dissolving solid** occurs at a **specific transition temperature**.

Example for abrupt changes:

- **Sodium sulphate** exists as the decahydrate $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ up to 32.5°C , and its dissolution in water is an **endothermic process**.
- Its solubility therefore increases with rise in temperature until 32.5°C is reached
- Above this temperature, the solid is converted to anhydrous form Na_2SO_4 and the dissolution of this compound is an **exothermic process**.

- The solubility therefore exhibits a change from a positive to a negative slope as temperature exceeds the transition value.



لو عملت علاقة بين الذوبانية والحرارة هيديني حاجة اسمها Solubility curve زى اللي موجود عاليمين ، الكيرف دا من خلاله ابدأ اعرف تأثير درجة حرارة معينة على ذوبانيه مادة معينة ..
 فيه تفاعلات بتكون Endothermic ودى بيزيد الـ Solubility بتاعتها بزيادة الحرارة ودى بتمثل معظم المركبات على الكيرف قدامك والنوع التاني بيكون Exothermic ودا بيقل مع زيادة الحرارة زى الـ $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$ على الكيرف ..
 هتلاقى فيه مواد الذوبانية بتاعتها بتزيد زيادة طفيفة او قليلة جدا زى الـ NaCl ..
 لو لاحظت على الكيرف هتلاقى كل تفاعل من التفاعلات ياما طالع لفوق على طول ياما نازل لتحت على طول ، بس قالك مش دايما بتبقى كدا ، احيانا بيحصل حاجة اسمها Abrupt change فى الكيرف ودا بيحصل فى حالة مركب زى الـ Hydrated sodium sulfate ..

فى حالة الـ Sodium sulfate بيكون الصيغة الكيميائية بتاعته $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ودا فيه ١٠ جزيئات مائية ، فزيادة الحرارة بتبدأ الذوبانية بتاعته تزيد تزيد لحد نقطه معينه بلاقى فيه تغير مفاجئ حصل فى الكيرف ودا بسبب ان زيادة درجة الحرارة بتخلى المركب يفقد جزيئات الماية اللي فيه تدريجيا واحد تلو الاخر لحد مانيجى عند درجة حرارة بسميها الـ Transition temp ودى بيحصل عندها التغير دا وبيكون كل المركب بقى Anhydrous يعنى منوزع الماء وصيغته Na_2SO_4 وهنا بيتحول التفاعل من تفاعل ماص للحرارة عشان يبخر الماية لتفاعل طارد للحرارة وبالتالي بعد ماكان Endothermic والكيرف بيزيد ، بقى Exothermic والكيرف بيقل لتحت .. دا بيحصل عند الـ Transition temperature وبتكون فى حدود 32.5 فى حالة المركب دا ..

2. Molecular structure of the solute:

- It should be realized that even a small change in the molecular structure of a compound can have a marked effect on its solubility in a given liquid.



Examples:

1. The introduction of a hydrophilic **hydroxyl** group can produce improve solubility, as evidenced by the more than 100-fold difference in the solubility of phenol and benzene.
2. The conversion of a **weak acid** to its sodium salt increases the ionic dissociation of the compound when it dissolves in water, A specific example of this effect is the aqueous solubility of salicylic acid and its sodium salt, which are 1:550 and 1:1, respectively.
3. Aqueous solubility **decreased** by modification of a parent drug such as **esterification**.

Reduction in aqueous solubility is beneficial in case of:

- a. **masking the taste of a parent drug**, e.g. chloramphenicol palmitate is used in pediatric suspension rather than the more soluble and very bitter chloramphenicol base
- b. **protecting the parent drug from excessive degradation in the gut**, e.g. Erythromycin propionate is less soluble and consequently less readily degraded than erythromycin.

اي العلاقة بين الـ Structure والـ Solubility بتاعه الـ Solid ؟ التعديلات في الاستراكشر ممكن تؤدي الى حدوث تغيرات بالسلب او بالايجاب على الـ Solubility .. واي تغيير مهما كان بسيط بيؤدي الى تغيير الـ Solubility بشكل ملحوظ .

اول مثال هو الفينول والبنزين ، البنزين هو هو الفينول بس الفينول عليه مجموعه OH زيادة ، قالك مجموعه الـ OH دي خلت الفينول يدوب في الماية قد البنزين ١٠٠ مرة واكثر بسبب انها اكيد بتكون روابط هيدروجينية تساهم في الذوبانية .. التغيير بسيط ايه لكنه غير في الذوبانية كتير اوى .

تاني مثال هو تحويل الحمض الضعيف لملاح ، الحمض الضعيف دا بيكون ذوبانيته قليلة لكن الملاح بيدوب كويس مع ان الفرق بينهم هو الـ Cation زي مثلا Salicylic acid و Na Salicylate الفرق الوحيد بينهم هو ذرة الصوديوم ولكنها غيرت كتير في الـ Solubility لدرجة انها زودته ٥٥٠ ضعف !

المثال الثالث .. هنا المرة دي التغيير بالنقص في الـ Solubility زي في حالة الـ Esterification او الاسترة واللى بيحصل فيها استبدال لذرة هيدروجين الـ COOH بمجموعه الكايل زي CH₃ وقلنا قبل كدا ان الـ Carbon Carbon يكون Non polar وبالتالي لما اعمل استرة ، هيقل الذوبانية ..

طب انا ممكن احتاج الدوا يكون ذوبانيته قليلة في حالات اي ؟ قالك فيه حالات زي الكلورامفينيكول دا بيكون طعمه وحش جدا لو اتعمل في شكل محلول سريع الامتصاص ، لكن لو قللت امتصاصه عن طريق اني حضرته في شكل Suspension او معلق فهيقل الطعم السيئ دا شوية بسبب ان الامتصاص بتاعه بقى بطيء ..

كمان لو الدوا بتاعك بيتكسر بالاحماض الموجوده في المعدة ، فلازم اقلل الذوبانية لان فيه قاعدة بتقول ان طول مالدوا مش دايب ، فالدوا مش هيتكسر .. وبالتالي لو قللت الذوبانية فهيقل التكسير بتاعه . تعالى نشوف Factor كمان ..



3. Nature of solvent and cosolvency:

- solubility of solid in a solvent may be altered by the addition of some other solvent which bring about changes in the properties of the first vehicle
- a mixture of solvents is used to **increase the solubility of weak electrolytes as well as non-electrolytes**
- The phenomenon of increasing solubility of poorly soluble substance by the use of more than one solvent is known as **cosolvency**
- For example, **the solubility of weak electrolytes and non-polar molecules in water may be considerably increased by the addition of co-solvents such as ethanol, glycerol, propylene glycol, or sorbitol.**
- These co- solvents work by **decreasing the interfacial tension between the hydrophobic solute and aqueous environment** or by **altering the dielectric constant of the medium.**

اخذنا حاجة في اول المحاضرة اسمها Cosolvent دا كان عباره عن الـ Semi polar solvent وقلنا انه بيستخدم عشان يزود الذوبانيه بتاعه المركبات اللي مش بتدوب زي الـ Weak electrolytes والـ Non electrolytes اللي التاين بتاعهم ضعيف او منعدم ..

الامثلة بتاعتهم مهمة جدا جدا جدا والميكانيزم واضح زي ماخذنا قبل كدا في الـ Surface tension .
الـ Dielectric constant دا حاجة خاصة بالكهربية بتاعه الماية والتوصيلية الكهربائية تاخذها السنة الجاية .. المهم الدوك عرضت جدول فيه امثلة للـ Dielectric constant بتاع شوية مركبات كدا تعالى نشوفهم .

Compound	Di electric constant
Water	80
Sorbitol solution (70% W/V)	62
Glycerin	42
Propylene glycol	32
Ethanol	25
Propylene glycol 400	12

Solvents may be classified according to their dielectric constant as: مهمة

1. Polar $\rightarrow \delta > 50$
2. Semi-polar $\rightarrow \delta = 20-50$
3. Nonpolar $\rightarrow \delta = 1-20$

4. Crystal characteristics: polymorphism and solvation

- it provides **increasing the solubility of a crystalline material and hence its rate of dissolution by using a metastable polymorph.**



- Although **the more soluble polymorphs are metastable** and will convert to the stable form, the rate of such conversion is often **slow enough for the metastable form to be regarded as being sufficiently stable from a pharmaceutical point of view**.
- The degree of conversion should be monitored during storage of the drug product to ensure that its efficacy is not altered significantly.
- conversion to the **less soluble and most stable polymorph may contribute to the growth of crystals in suspension formulations**.
- Many drugs exhibit polymorphism, e.g. steroids, barbiturates and sulphonamides.
- **amorphous** powder may also lead to an **increase in the solubility** of a drug compared to that of its **crystalline** form.
- **hydrated crystals tend to exhibit a lower aqueous solubility** than their un-hydrated forms. This decrease in solubility can lead to precipitation of drugs from solutions.
- the aqueous solubility of other (**non-aqueous, solvates**) are often **greater than** those of the **un-solvated forms**
- **solvates** are crystalline solids containing within the crystal structure proportions of **solvent**, when the incorporated solvent is **water**, the solvate is called **hydrate**.
- The decrease in solubility can lead to precipitation of drugs from solution

اخذنا قبل كذا الـ Polymorphism فى الـ States of matter بالتفصيل وعرفنا انه المادة بتوجد فى اكثر من شكل ، ووجود المادة فى اكثر من شكل بيحسنلى الـ Solubility خصوصا ان الـ Crystalline بيكون الذوبانية بتاعته مش كويسه ، فممكن ازود الـ Solubility عن طريق انى استخدم الـ Meta stable form وعرفنا معناها اي قبل كذا .

بيقولك ان عملية التحول من الـ meta stable للـ Stable بتاخذ وقت كبير لدرجة ان العلماء بقوا يعتبروا ان الشكل الـ Stable واللى بقى ياخذ معظم اهتمامهم هو الـ Meta stable خصوصا ان الـ Stable مش متوفر دايما .. فلازم تتابع عملية التحويل دى كويس عشان تحافظ على الثباتية بتاعه المركب او الدوا بتاعك من التلف عندك ٤ مصطلحات لازم تعرف الفرق بينهم وهما

١. Solvate ودالما يكون المادة بتاعتي كرسالية والكريستالات دى من جوا فيها Solvent وبالاخص non polar solvent .

٢. A solvate ودى مش بيكون فيها اى non polar solvent او اى مذيب عضوى

٣. Hydrates هى نفس الـ Solvates بس هنا بيكون الـ Solvent دا Water بدل الـ Non polar واللى فى الـ Solvate

٤. الـ anhydrate ودى بتكون Non aqueous ومش فيه لا مائة ولا Solvent

زى ما اخذنا قبل كذا فى الـ States of matter ان الـ amorphous form اللي بتكون مش منتظمة الشكل ، بتكون عندها Solubility اعلى من الـ Crystalline المنتظمة الشكل ..



لو سالتك وقلتك مين اعلى فى الـ Solubility ، الـ Hydrate والا الـ Anhydrous ؟ اكيد هتقولى الـ Anhydrous لانه مش فيه مائة كتير وبالتالي قدرته على استيعاب المياه وامتصاصها عشان يحصله ذوبانيه فتهبقى اعلى من الـ Hydrous اللي هو بالفعل ملى مائة ومش هيقدر يشرب مائة تانى ..
 كمان الذوبانية بتاعه الـ Solvates والـ non aqueous اللي هو الـ anhydrous فى الماية بتكون اعلى من الـ non solvates

Examples:

- Anhydrous penicillin is more soluble than trihydrate penicillin
- Theophylline anhydrous is more soluble than monohydrate form

5. Particle size of the solid:

- The changes in interfacial free energy that accompany the dissolution of particles of varying sizes cause the solubility of a substance to increase with decreasing particle size, as indicated by the following Equation:

$$\frac{\log S}{\log S_0} = \frac{2\gamma M}{2.303RT\rho r}$$

S is the solubility of small particles of radius (r)

S₀ is the normal solubility (i.e. of a solid consisting of fairly large particles),

γ is the interfacial energy,

M is the molecular weight of the solid,

ρ is the density of the bulk solid,

R is the gas constant

T is the thermodynamic temperature

- The increase in solubility with decrease in particle size ceases when a particle has a very small radius, and any further decrease in size causes a decrease in solubility.
- It has been postulated that this change arises from the presence of an electrical charge on the particles and that the effect of this charge becomes more important as the size of the particles decreases.

على حسب القانون فالعلاقة عكسية بين الـ Particle size بحيث ان كل اما اقل الـ Particle size الذوبانية بتزيد بس الموضوع دا مش شغال دايم كدا لا دا بيحى عند حجم معين لما تصغر الـ Particle size عنده ، الـ solubility بتقل لان لما الحجم بيقل اوى كدا بيظهر تأثير الـ Charge بتاعه الجزئ على الـ Solubility لكن لما كان حجم الجزء كبير كانت الشحنة مهمة لكن الحجم بقى صغير فالشحنة ليها قيمة دلوقتى وهتسبب نقص فى الـ Solubility

6. pH effect:

- Most of the drugs are either weak acid or weak base and are poorly soluble in water.



- The solubility of such drugs is markedly affected by the change in pH.
- If the pH of solution of weakly acidic drug or its salt is reduced, **the proportion of the unionized acid molecules in the solution increased.**
- **Since the unionized form is generally less soluble than the ionized form,** the solubility of such drug **decreases** with a **decrease in the pH**, On the other hand, **solubility of weakly basic drug or their salt decrease with the increase in the pH**
- **Precipitation** may therefore occur **because the solubility of the unionized species is less than that of the ionized form** leading to chemical incompatibility.
- This relationship between pH and the solubility of ionized solutes is extremely important with respect to the ionization of weakly acidic and basic drugs as they pass through the gastrointestinal tract and experience pH changes between about 1 and 8.
- This will affect the degree of ionization of the drug molecules, which in turn influences their solubility and their ability to be absorbed

معظم الادوية اللى موجوده بتكون Weak acid or weak base لان الـ Strong بيكون ليهم اثار سامة وممكن تسبب حروق وتهيجات فى المعدة والاغشية المخاطية ، لكن مشكلة الـ Weak انهم بيكون الامتصاص بتاعهم قليل جدا ..

تعالى ناخذ مثال على الدوا الـ Weak acid ، لو الـ pH قلت يعنى بقى ١ او ٢ هلاقى ان الدوا Acidic موجود فى ميديا Acidic وبالتالي الدوا دا مش هيتاين واحنا عارفين ان الـ Ionized بس اللى بيدوب لكن الـ unionized لا مش بيدوب وبالتالي الامتصاص هيبقى وحش .. والعكس بيحصل فى الـ Weak base بيكون الدوا unionized عن الـ pH العالية ومش هيدوب ..

وبالتالى فى حالة الـ weak acid لو قللت الـ pH هتقل الـ ionization وتزيد نسبة الـ unionized form ويبدأ الدوا بتاعك الامتصاص بتاعه يقل لحد مايوصل لمرحلة الترسيب
العلاقة بين الـ pH والـ Solubility علاقة قوية جدا بس متهملش دور الـ Weak acid او الـ Weak base لان دول بيتعرضوا لدرجات مختلفه من الـ pH بداية من ١ لحد ٨ ودا اكيد هياثر على الذوبانية بتاعه الدوا ..

- The relationship between pH and the solubility and pKa value of an acidic drug is given by **modified form of the Henderson-Hasselbalch equation:**

For Weak acid:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{S - S_0}{S_0}$$

For Weak base:

$$\text{pH} = \text{PKw} - \text{pKb} + \log \frac{S}{S - S_0}$$

- pH is the pH below which the drug precipitate from solution
- S is the overall solubility of the drug and
- So is the solubility of its unionized form

- This equation used to calculate the solubility of a drug at that pH or to find the pH below which the drug will precipitate from solution.
- Alternatively, the minimum pH value that is required to maintain the drug in solution can be determined.

يستخدم المعادلة دي في حساب الـ Solubility بتاعه الدوا عند PH معينة عشان اقدر من خلالها اشوف اى الـ pH المناسبة لامتصاص الدوا وكمان لو عندى دوا وعاليز اعرف هيترسب عند PH كام فسهل احسب الـ pH اللى هيحصل عندها الترسيب

Lec Done at 5:08 am



طريق السلامة انت